

PCT/KR 2004 / 0 0 2 7 7 1

RO/KR 3 0. 11. 2004

KR04/2771



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0076360  
Application Number

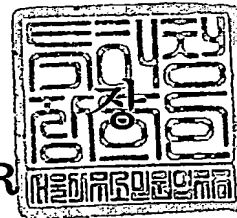
출원 년 월 일 : 2003년 10월 30일  
Date of Application OCT 30, 2003

출원인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.



2004 년 10 월 28 일

특 허 청  
COMMISSIONER





출력 일자: 2004/10/29

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0043
【제출일자】	2003.10.30
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	세팔로스포린 유도체의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Processes for the preparation of cephalosporin derivatives
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서대원
【성명의 영문표기】	SEO, Dae Won
【주민등록번호】	710709-1480914
【우편번호】	435-050
【주소】	경기도 군포시 금정동 43-10번지 태원다세대 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정인화
【성명의 영문표기】	CHUNG, In Hwa



출력 일자: 2004/10/29

【주민등록번호】 690703-1788019  
【우편번호】 449-813  
【주소】 경기도 용인시 포곡면 영문리 인정베네치아빌리지 104동 804호  
【국적】 KR  
【발명자】  
【성명의 국문표기】 이기봉  
【성명의 영문표기】 LEE, Ki Bong  
【주민등록번호】 590504-1268819  
【우편번호】 360-210  
【주소】 충청북도 청주시 상당구 율량동 현대아파트 201동 301호  
【국적】 KR  
【발명자】  
【성명의 국문표기】 이인규  
【성명의 영문표기】 LEE, In Kyu  
【주민등록번호】 700807-1177816  
【우편번호】 435-757  
【주소】 경기도 군포시 오금동 율곡아파트 342동 1206호  
【국적】 KR  
【심사청구】 청구  
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의  
한 출원심사 를 청구합니다. 대리인  
이영필 (인) 대리인  
이태호 (인) 대리인  
오국진 (인)  
【수수료】  
【기본출원료】 16 면 29,000 원  
【가산출원료】 0 면 0 원  
【우선권주장료】 0 건 0 원  
【심사청구료】 6 항 301,000 원  
【합계】 330,000 원  
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)\_1통

【요약】

본 발명은 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존재하에서 아세트 알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및 무수물 형태의 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법을 제공한다:

Oc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H]2C(=O)N3C(=O)C(=C(C=C3)C(=O)OR2)S2CC(C)(C)C(=O)OC(=O)C(NR1)c2ccc(O)cc2NC1=CC(=O)N2C(=C1)SCC=C(C2)C(=O)OR2

#### <화학식 4>



식 중, R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기이고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R<sup>3</sup>는 수소 또는 아미노 보호기 이다.

【색인어】

3-(Z)-프로페닐 세팸, 세프프로질

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

세팔로스포린 유도체의 제조방법{Processes for the preparation of cephalosporin derivatives}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

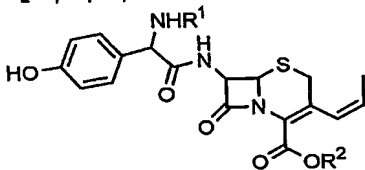
- 1> 본 발명은 입체선택적으로 제조한 3-(Z)-프로페닐 세phem 유도체를 사용한 세프프로질 또는 그의 염을 포함한 세팔로스포린 유도체의 제조방법에 관한 것이다.
- 2> 3-(Z)-프로페닐 세phem 유도체는 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 제조용 중간체로서 유용한 화합물이며, 이를 제조하는 다양한 방법이 알려져 있다.
- 3> 국제특허 공개 제W093/16084호에는 7-아미노-3-(1-프로펜-1-일)-3-세phem-카르복실산을 그의 하이드로클로라이드, 금속 또는 삼차아민염을 이용하거나 흡착크로마토그래피를 통한 분리 방법으로 3-(Z)-프로페닐 세phem 화합물을 선택적으로 분리하는 방법이 개시되어 있으나, 분리 및 정제에 고비용이 소모된다는 단점이 있다.
- 4> 또한, 영국특허 제2,135,305호에는 아미노기가 t-부톡시카보닐기로 보호된 4-히드로페닐 글리신 화합물과 카르복시기가 벤즈하이드릴로 보호된 세phem 화합물로부터 세프프로질을 제조하는 방법이 개시되어 있으나, 아실화 반응 후에 3-프로페닐기를 도입하게 되어 반응의 효율성이 떨어지며, 이성질체를 분리하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피를 사용해야 된다는 단점으로 산업화하기 어려운 문제점이 있다.

- > 미국특허 제 4,727,070 호에서는 세프프로질의 Z/E 혼합물을 아세톤과 반응시켜 이미다졸리디논 나트륨등의 활성기를 도입한 후 다시 탈보호하여 E-이성질체를 제거하는 방법을 개시하고 있으나, 크로마토 그래피에 의한 정제방법의 도입으로 비용이 많이 소모된다는 단점이 있다.
  - > 한편, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 방법으로, 포스포라닐리덴 세팸 화합물을 에테르를 필수용매로 함유하는 혼합용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데히드와 반응시켜 3-(Z)-프로페닐 세팸 화합물을 제조하는 방법을 개시한 바 있다. 더욱이, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 에테르가 필수적으로 사용되어야 함을 지적하고 있으며, 메틸렌 클로라이드, 테트라히드로퓨란 등을 사용하여 반응을 진행시킬 경우 여타의 반응조건, 예를 들어, 반응온도, 반응시간, 염기, 촉매 등을 변화시켜 주어도 Z-이성체의 함유량을 83% 이상으로 조절하기가 극히 어려움을 지적하고 있다.
  - > 한편, 대한민국 특허공개 제2002-69437호는 세프로질의 7-위치 중간체로 유용한 화합물로서, 피발로일기를 갖는 4-히드록시페닐글리신 무수물 및 그의 제조방법을 개시한 바 있다.
- 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**
- <8> 본 발명은 입체선택적으로 제조된 3-(Z)-프로페닐 세팸 유도체를 이용하여 세팔로스포린계 항생제를 고수율 및 고순도로 간편히 제조할 수 있는 방법을 제공한다.
  - <9> 따라서, 본 발명은 3-(Z)-프로페닐 세팸 유도체를 이용한 세팔로스포린계 화합물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

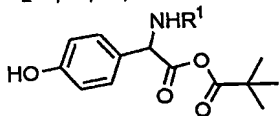
## 【발명의 구성 및 작용】

본 발명의 일 태양에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존재하에서 아세트알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및 무수물 형태의 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:

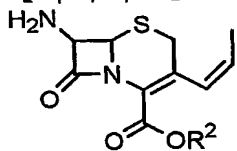
## &gt; 【화학식 1】



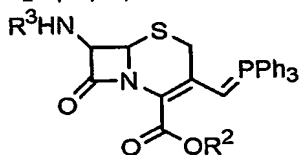
## 2&gt; 【화학식 2】



## 3&gt; 【화학식 3】



## 14&gt; 【화학식 4】



15> 식 중, R¹은 수소 또는 아미노 보호기이고, R²는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R³는 수소 또는 아미노 보호기 이다.



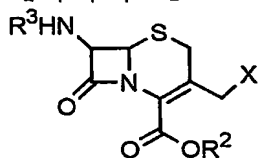
- 상기 화학식 1의 화합물의 염은 세팔로스포린계 항생제 분야에 알려져 있는 통상의 염을 말하며, 예를 들어 수화물, 산부가염 등을 포함한다.
- 본 명세서에서 "입체선택적" 화합물이라 함은 Z-이성체(또는 시스(cis)-이성체) 형태 및 E-이성체(또는 트랜스(trans)-이성체) 형태의 화합물(예를 들어, 화학식 1 또는 화학식 3의 화합물)이 각각 약 89 내지 94% 및 약 6 내지 11%의 비율로 혼합되어 있는 화합물로서, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖는 화합물을 말한다. 따라서, "입체선택적" 제조방법이라 함은 상기 "입체선택적" 화합물의 제조방법을 말한다.
- 상기 카르복실 보호기 및 아미노 보호기는 세팔로스포린계 항생제 합성시 통상적으로 사용되는 보호기일 수 있으며, 예를 들어 카르복실 보호기는 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, 트리페닐메틸, 디페닐메틸 등을 포함하고, 아미노 보호기는 4-메톡시벤질, 포밀, 아세틸, 벤질, 벤질리덴, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리클로로에톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 메틸아세토아세테이트, 에틸아세토아세테이트, 또는 2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐을 포함한다. 이들 중, 카르복실 보호기(R<sup>2</sup>) 및 아미노 보호기(R<sup>3</sup>)는 각각 4-메톡시벤질 및 벤질카보닐인 것이 상업적으로 구입가능하므로 더욱 바람직하다. 또한, R<sup>1</sup>의 아미노 보호기로는 산 존재하에서 쉽게 제거될 수 있는 보호기가 더욱 바람직하다.
- 본 발명의 제조방법에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 반응을 수행할 경우, 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로(즉, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖도록) 제조할 수 있으며(표 1), 높은 수율 및 순도로 화학식 1 및 화학식 3의 화합물을 제조할 수 있다. 특히, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로

로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 1 : 4 : 12 일 경우, 높은 수율 및 Z/E 이성체 비율을 얻을 수 있다.

0> 또한, 상기 화학식 3의 화합물의 제조에 있어서, 상기 혼합용매는 화학식 4의 화합물에 대하여 약 5 ~ 20 배의 중량, 바람직하게는 약 10 ~ 15 배의 중량을 사용하는 것이 바람직하며, 상기 아세트알데히드는 화학식 4의 화합물 1당량에 대하여 약 5 ~ 30당량, 바람직하게는 약 10 ~ 15당량을 사용할 수 있다. 상기 화학식 3의 화합물의 제조공정은 약 -20 °C ~ -10 °C에서 수행할 수 있으며, 약 2 ~ 20 시간, 바람직하게는 약 10 ~ 15시간 동안 반응을 수행할 수 있다.

11> 상기 화학식 4의 화합물은 공지의 방법(예를 들어, 대한민국 특허공개 제2002-80838호)에 따라 제조할 수 있다. 즉, 하기 화학식 5의 3-할로메틸 설펜 화합물을 트리페닐포스핀과 반응시켜 포스포늄염을 제조한 후, 수산화나트륨 또는 탄산나트륨 등의 염기(제3 염기)로 처리함으로써 화학식 4의 화합물을 제조할 수 있다.

22> 【화학식 5】



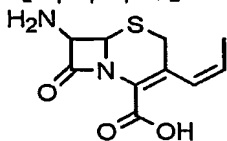
23> 식 중, R² 및 R³는 상기에서 정의한 바와 같으며, X는 할로젠이다.

24> 또한, 상기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계 및 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계는 화학식 4의 화합물을 별도로 분리함이 없이 동일 반응용기에서 수행할 수 있으며, 이 경우, 첫 번째 단계(즉, 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계)에서 가한 염기가 반응액 중에 존재하

로 두 번째 단계(즉, 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계)에서는 추가로 염기를 가할 필요가 없어 제조공정이 더욱 간단해 지게 된다.

25> 상기 화학식 3의 화합물은 통상의 방법에 따라 보호기 제거반응을 수행함으로써 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산(화학식 6)을 제조할 수 있다.

26> 【화학식 6】



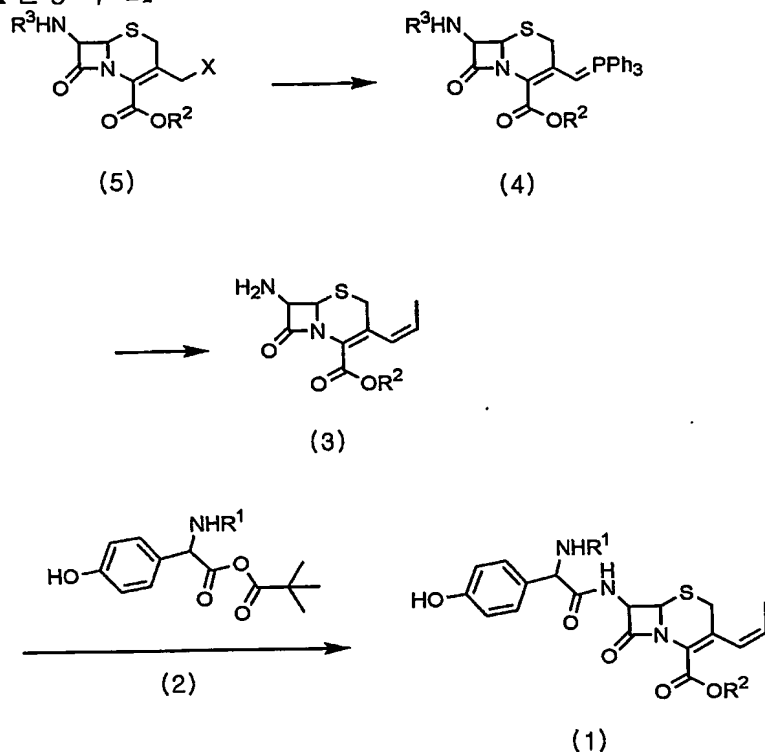
27> 상기 화학식 2의 화합물은 공지의 방법(대한민국 특허공개 제2002-69437호)에 따라 제조할 수 있다.

28> 상기 화학식 2의 화합물은 화학식 3의 화합물 1 당량에 대하여 1 ~ 3 당량, 바람직하게는 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물과의 반응은 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 및 물과의 혼합용매 중에서 반응시키는 것이 바람직하며, 이 때, 혼합용매 중의 물의 양은 유기용매 1 중량부에 대하여 0.05 ~ 0.3 중량부, 바람직하게는 0.1 ~ 0.2 중량부인 것이 바람직하다. 또한, 상기 반응은 -50 ~ -20 ℃, 바람직하게는 -40 ~ -30 ℃ 의 반응온도에서 1 ~ 4 시간, 바람직하게는 1.5 ~ 2.5 시간 동안 수행할 수 있다.

29> 본 발명의 제조방법에서 사용가능한 염기(제2 염기)는 N-메틸몰포린, 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 또는 피리딘을 포함하며, 이중 트리에틸아민이 바람직하게 사용될 수 있다. 상기 염기의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물 1당량에 대하여 약 1.0 ~ 2.5 당량일 수 있으며, 1.1 ~ 1.5 당량이 더욱 바람직하다.

▷ 본 발명에 따른 제조방법을 전체 반응식으로 나타내면 반응식 1과 같다.

> 【반응식 1】



32> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

33> 실시예 1. 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조

34> 3-클로로메틸-7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 50g (102.7mmol)에 소듐아이오다이드 16g, 트리페닐포스핀 28g을 반응기에 넣고 메틸렌클로라이드 400ml를 넣고 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 층 분리하여 얻은 유기층에 20%

수산화나트륨 용액 200ml을 적가하고 10℃에서 30분 동안 교반한 후, 유기층을 분리하여 포스 포라닐리텐 용액을 얻었다.

35> 얻어진 용액에 메틸렌클로라이드 200ml, 이소프로판올 200ml, 물 50ml를 넣고 -20℃로 냉각한 다음, 아세트알데히드 100ml를 적가한 후 20시간 동안 교반하였다. 여기에 30% 티오황 산칼륨을 적가하고 30분 교반한 후 유기층을 분리하였다. 얻어진 유기층에 이소프로판올 200ml를 적가한 후 농축하여 결정을 생성하였다. 0℃로 냉각하고 2시간 교반한 후 석출된 고체를 여과한 다음 진공건조하여 흰색의 고체로 표제화합물 42.3g(88.4mmol, 수율86%, Z/E=10.1/1)을 얻었다.

36>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1.52(3Hx10.1/11.1, d, (Z)-CH<sub>3</sub>), 1.73(3Hx1.0/11.1, (E)-CH<sub>3</sub>), 3.36-3.68(4H, m, phCH<sub>2</sub>, C-2), 3.75(3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.06-5.24(3H, m, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C-6), 5.52-5.69(2H, d, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), 6.06(1H, d, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), C-7), 6.91(2H, d, ph), 7.19-7.62(7.19-7.62(7H, m, ph)

37> 실시예 2. 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실산의 제조

38> 약 20℃의 반응기에 오염화인 22.8g과 메틸렌클로라이드 150ml, 피리딘 8.88ml를 넣고 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 실시예 1에서 제조한 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 30g (62.6mmol)을 적가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각한 다음, 1,2-프로판디올 30ml를 넣고 2시간 동안 교반한 후, 크레졸 120ml를 적가하

고 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 증류수 200ml를 적가하고 1시간 동안 교반한 다음, 층분리하여 물층은 결정조로 보내고, 유기층은 2N HCl 300ml로 추출하여 결정조로 보냈다. 결정조에 30% 수산화나트륨 용액 200ml을 적가하여 결정화시킨 다음, 0℃로 냉각하고 석출된 고체를 여과한 후, 진공건조하여 미황색의 고체의 표제화합물 12g(50mmol, 수율 80%, Z/E=10.1/1)을 얻었다.

9>  $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ,  $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ ): 1.69과 1.88(3H, each, d, 6.0Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$ ), 3.38과 3.72(2H, Abq, 17Hz, H-2), 5.18(1H, d, 5.0Hz, H-6), 5.51(1H, d, H-7), 5.8(1H, m,  $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ ), 6.06(1H, d, 11Hz,  $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_3$ )

10> 실시예 3. 7-[2-아미노-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펨-4-카르복실산(세프프로질)의 제조

41> 단계 A

42> 반응기에 포타슘 (2-에톡시카보닐-1-메틸-비닐아미노)-(4-히드록시페닐)-아세테이트 75g (0.247mol)과 디메틸포름아미드 100ml과 피리딘 10ml를 넣고 피발로일 클로라이드 35ml와 메틸렌클로라이드 200ml를 혼합한 용액을 적가하였다. 반응용액을 -30 ℃ 에서 2시간 동안 교반하였다

43> 단계 B

44> 단계 A에서 얻어진 반응액을 -40 ℃로 냉각하고, 실시예 2에서 얻은

7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펨-4-카르복실산 50g (0.208mol)을 메틸렌클로라이드

200ml, 물 50ml와 트리에틸아민 6.5g에 용해시킨 용액을 상기 -40 °C로 냉각된 용액에 천천히 1시간 동안 적가하였다.

5> 적가가 완료된 후, 같은 온도에서 2시간 동안 반응시킨 후 반응액의 온도를 0 °C로 조절하고 생성된 불용성 고체를 여과하였다. 여액을 반응기로 이송하여 6N HCl 100ml를 가한 후 1시간 교반하였다. 반응액에 10% NaOH를 가하여 pH를 3.2로 조절하여 2시간 동안 0 °C에서 교반한 후 여과하여 백색의 표제화합물 68.9g(0.177mol, 85%)을 수득하였다.

6>  $^1\text{H-NMR}(\delta, \text{D}_2\text{O}-d_2)$  : 1.65(3H, d, 8.6Hz,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3(\text{cis})$ ), 1.81(0.21H, d, 8.6Hz,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3(\text{trans})$ ), 3.22(1H, d, 18Hz, 2-H), 3.55(1H, d, 18Hz, 2-H), 5.15(1H, d, 4.6Hz, 6-H), 5.66(1H, d, 4.6Hz, 7-H), 5.75(1H, m, vinyl-H), 5.96(1H, m, vinyl-H), 6.91(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H), 7.38(2H, d, 8.0Hz, phenyl-H)

47> 실시예 4 및 5.

48> 실시예 1에서 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 부피를 하기 표1과 같이 변경시켜 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세phem-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르를 제조하였으며, 각각의 수율 및 Z/E 이성체 비율은 다음 표1과 같다.

49> 【표 1】

	메틸렌 클로라이드(ml) (A)	이소프로판올(ml) (B)	물(ml) (C)	용매비율 (A:B:C)	수율(%)	Z/E 이성체 비율
실시예 4	150	150	50	11:3:1	83	8.9/1
실시예 1	200	200	50	12:4:1	86	10.1/1
실시예 5	300	300	50	14:6:1	85	9.1/1

- ▷ 상기 표1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 혼합용매를 사용할 경우, 입체선택적으로 높은 수율로 화학식 3의 3-프로페닐 세렘 화합물을 제조할 수 있음을 알 수 있으며, 특히 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 부피비가 12 : 4 : 1 일 경우 수율 및 순도 면에서 가장 우수함을 알 수 있다.

【발명의 효과】

- 1> 본 발명에 따라 입체선택적으로 제조된 3-(Z)-프로페닐 세렘 유도체를 이용하여 세프프로질 또는 그의 염을 포함한 세팔로스포린계 항생제를 고수율 및 고순도로 간편히 제조할 수 있다.



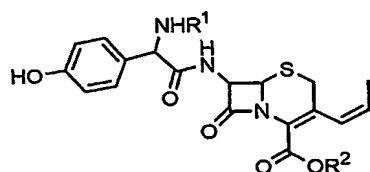
## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

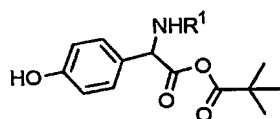
물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 4의 화합물을 염기(제1 염기) 존재하에서 아세트알데히드와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 입체선택적으로 제조하는 단계; 및

무수물 형태의 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 염기(제2 염기) 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법:

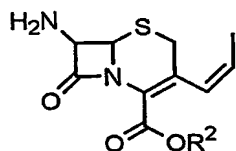
## &lt;화학식 1&gt;



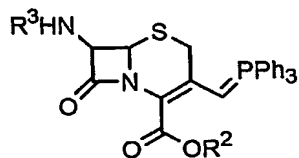
## &lt;화학식 2&gt;



## &lt;화학식 3&gt;



## &lt;화학식 4&gt;



식 중, R¹은 수소 또는 아미노 보호기이고, R²는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R³는 수소 또는 아미노 보호기 이다.

#### 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 각각 1 : 4 : 12 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 3】

제1항에 있어서, 화학식 3의 화합물 1 당량에 대하여 화학식 2의 화합물 1.1 ~ 1.5 당량을 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시키는 단계가 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산, 아세트니트릴, 디클로로메탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 및 물과의 혼합용매 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 5】

제4항에 있어서, 혼합용매 중의 물의 양은 유기용매 1 중량부에 대하여 0.05 ~ 0.3 중량부임을 특징으로 하는 제조방법.

**【청구항 6】**

제1항에 있어서, 상기 염기(제2 염기)가 N-메틸몰포린, 트리에틸아민, 디에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002771

International filing date: 30 October 2004 (30.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0076360  
Filing date: 30 October 2003 (30.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 December 2004 (22.12.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**